

FOGLIO ILLUSTRATIVO PER IL MEDICINALE ZAVESCA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zavesca 100 mg, Capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 100 mg di miglustat.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Capsule bianche con la dicitura "OGT 918" stampata in nero sul tappo e il numero "100" stampato in nero sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zavesca è indicato per il trattamento orale della malattia di Gaucher di tipo 1 con sintomatologia da lieve a moderata. Zavesca può solo essere utilizzato per il trattamento di pazienti per i quali la terapia di sostituzione enzimatica non è appropriata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere condotta da medici esperti nella gestione della malattia di Gaucher.

Adulti

La dose iniziale raccomandata per il trattamento di pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1 è di 100 mg tre volte al giorno.

Episodi diarroici hanno resa necessaria, in alcuni pazienti, la riduzione della dose a 100 mg una o due volte al giorno.

Zavesca può essere assunto a stomaco pieno o vuoto.

Bambini, adolescenti e anziani

Non si hanno dati relativi alla somministrazione di Zavesca a pazienti con età inferiore ai 18 anni e superiore ai 70. Se ne sconsiglia la somministrazione a bambini e adolescenti.

Compromissione renale

I dati farmacocinetici indicano una maggiore esposizione sistemica al miglustat nei pazienti con compromissione renale. In pazienti con clearance della creatinina regolata pari a 50-70 ml/min/1,73 m², la somministrazione di Zavesca deve iniziare con una dose di 100 mg due volte al giorno. In pazienti con clearance della creatinina regolata pari a 30-50 ml/min/1,73 m², la somministrazione deve iniziare con una dose di una capsula da 100 mg al giorno. Se ne sconsiglia la somministrazione a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Zavesca non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Sebbene non siano stati compiuti confronti diretti con la ERT (terapia di sostituzione degli enzimi) nel trattamento di pazienti naive, sembra necessario un tempo maggiore per constatare gli effetti di Zavesca e non vi sono prove di vantaggi in termini di efficacia o di sicurezza rispetto alla ERT. La ERT rappresenta lo standard terapeutico dei pazienti che necessitano di trattamento per la malattia di Gaucher di tipo 1 (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia e la sicurezza di Zavesca non sono state valutate in pazienti affetti da una forma grave di malattia di Gaucher, caratterizzata da una concentrazione dell'emoglobina inferiore a 9 g/dl, conta piastrinica inferiore a $50 \times 10^9/l$ o malattia ossea attiva.

In fase di trattamento, circa il 30% dei pazienti ha riportato tremore o esacerbazione di un tremore esistente. Questi tremori sono stati descritti come tremore fisiologico eccessivo delle mani. Il tremore è iniziato solitamente entro il primo mese e, in molti casi, si è risolto nell'arco di 1-3 mesi nel corso del trattamento. La riduzione della dose può migliorare il tremore solitamente entro pochi giorni, ma talvolta può rivelarsi necessario interrompere il trattamento.

Si raccomanda il regolare monitoraggio della vitamina B₁₂ in ragione dell'elevata diffusione della carenza di vitamina B₁₂ nei pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1. Sono stati riportati casi di neuropatia periferica in pazienti trattati con Zavesca in presenza o in assenza di condizioni concomitanti, quali la carenza di vitamina B₁₂ e la gammopatia monoclonale. Tutti i pazienti devono essere sottoposti ad una valutazione neurologica di base e ripetuta. È necessario che i pazienti che mostrano sintomi quali torpore e formicolio siano sottoposti ad un'attenta rivalutazione del rapporto rischi-benefici, con possibile interruzione del trattamento.

Durante i trial clinici di Zavesca sulla malattia di Gaucher di tipo 1 sono stati registrati casi isolati di disfunzione cognitiva. In tutti i pazienti sottoposti a trattamento con Zavesca si raccomanda la valutazione di base e periodica delle funzioni cognitive.

Durante l'assunzione di Zavesca, è necessario che i pazienti di sesso maschile adottino affidabili metodi contraccettivi. Studi condotti sui ratti hanno dimostrato che il miglustat agisce negativamente sulla spermatogenesi, sui parametri spermatici e riduce la fertilità (vedere paragrafo 5.3). Fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni, si consiglia ai pazienti di sesso maschile di interrompere il trattamento con Zavesca e di adottare affidabili metodi contraccettivi per i 3 mesi successivi prima di tentare la procreazione.

A causa della scarsa disponibilità di informazioni su questo farmaco, utilizzare Zavesca con prudenza su pazienti con compromissione renale o epatica. Vi è uno stretto rapporto tra la funzione renale e la clearance del miglustat. L'esposizione del miglustat è notevolmente maggiore in pazienti con grave compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Attualmente, l'esperienza clinica acquisita su questi pazienti non è sufficiente per fornire raccomandazioni in merito al dosaggio. Si sconsiglia la somministrazione del farmaco a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

I pochi dati disponibili indicano che la somministrazione concomitante di Zavesca e Cerezyme può determinare una riduzione dell'esposizione al miglustat (in uno studio condotto su un ristretto gruppo parallelo è stata osservata una riduzione di circa il 22% nella C_{max} e una riduzione del 14% nell'AUC). Questo studio indica inoltre che Zavesca non ha alcun effetto o solo un effetto limitato sulla farmacocinetica del Cerezyme.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non sono disponibili informazioni relative all'impiego del miglustat in donne in stato di gravidanza. Studi condotti su animali hanno messo in evidenza effetti sulla riproduzione, compresa la distocia (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani è tuttora sconosciuto. Il miglustat attraversa la placenta. Non utilizzare Zavesca durante la gravidanza. Le donne in età fertile dovranno adottare opportune misure contraccettive.

Non è noto se il miglustat venga secreto nel latte materno. Si sconsiglia l'assunzione di Zavesca durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. È stata tuttavia riportata l'insorgenza di vertigini come evento avverso estremamente comune e i pazienti che soffrono di vertigini devono pertanto astenersi dal guidare veicoli o fare uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante sono elencati gli eventi avversi riportati nei trial clinici condotti su Zavesca in 82 pazienti, classificati per sistema corporeo e frequenza (Molto comune: >1/10, Comune >1/100, <1/10). La maggior parte degli eventi presentava un grado di gravità da lieve a moderato.

<u>Disturbi del metabolismo e nutrizionali</u>	
Molto comune	Perdita ponderale
Comune	Calo dell'appetito, incremento ponderale
<u>Disturbi del sistema nervoso</u>	
Molto comune	Tremore, vertigini, cefalea, crampi alle gambe
Comune	Parestesia, neuropatia periferica, disfunzione cognitiva
<u>Disturbi alla vista</u>	
Molto comune	Disturbi visivi
<u>Disturbi gastrointestinali</u>	
Molto comune	Diarrea, flatulenza, dolori addominali, nausea, costipazione, vomito
Comune	Dispepsia, distensione

In circa il 60% dei pazienti è stata osservata perdita ponderale. Il punto minimo si è verificato dopo 12 mesi con una perdita media del 6-7% del peso corporeo, con successiva tendenza ad un incremento verso il valore di base.

In oltre l'80% dei pazienti sono stati osservati eventi gastrointestinali all'inizio del trattamento o a fasi intermittenti durante lo stesso. Nella maggior parte dei casi, si tratta di episodi di lieve entità che si risolvono spontaneamente o in seguito a riduzione della dose. Il meccanismo di azione consiste probabilmente nell'inibizione dei disaccaridi all'interno del tratto gastrointestinale. La diarrea risponde al trattamento con loperamide.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati rilevati sintomi acuti di sovradosaggio. Durante trial clinici, Zavesca è stato somministrato a pazienti HIV positivi a dosi che hanno raggiunto i 3000 mg/giorno per un periodo massimo di sei mesi. Tra gli eventi avversi osservati rientrano: granulocitopenia, vertigini e parestesia. In un gruppo simile di pazienti, a cui venivano somministrate dosi di 800 mg/giorno di farmaco o superiori, sono state riscontrate leucopenia e neutropenia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti per il tubo digerente e il metabolismo.

Codice ATC: A16AX06

La malattia di Gaucher è un disturbo metabolico ereditario provocato dall'incapacità di degradare il glucosilceramide. Ciò porta ad un accumulo lisosomiale di questa sostanza e ad una patologia diffusa. Il miglustat è un inibitore dell'enzima sintasi glucosilceramide, l'enzima responsabile della prima fase della sintesi della maggior parte dei glicolipidi. Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che il miglustat è in grado di ridurre la sintesi del glucosilceramide. Questa azione inibitoria costituisce il razionale della terapia per la riduzione del substrato nella malattia di Gaucher.

Il principale trial relativo a Zavesca è stato condotto su pazienti incapaci o non disposti a sottoporsi alla ERT. Tra i motivi che hanno portato a non eseguire la ERT rientravano l'onere delle infusioni endovenose e le difficoltà di accesso venoso. In questo studio non comparativo della durata di 12 mesi sono stati arruolati 28 pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 da lieve a moderata, 22 dei quali lo hanno portato a termine. Alla conclusione dei 12 mesi previsti, sono state riscontrate una riduzione media del volume del fegato pari al 12,1% e una riduzione media del volume della milza pari al 19,0%. Sono inoltre stati osservati un incremento medio della concentrazione di emoglobina pari a 0,26 g/dl nonché un incremento medio della conta piastrinica pari a $8,29 \times 10^9/l$. Diciotto pazienti hanno poi continuato ad assumere Zavesca nell'ambito di un protocollo di trattamento esteso optional. In 13 pazienti sono stati valutati i benefici clinici a distanza di 24 e 36 mesi. Dopo 3 anni di trattamento continuo con Zavesca, le riduzioni medie del volume del fegato e della milza sono risultate rispettivamente pari al 17,5% e al 29,6%. Sono stati riscontrati un incremento medio del $22,2 \times 10^9/l$ nella conta piastrinica e un incremento medio di 0,95 g/dl nella concentrazione dell'emoglobina.

In un secondo studio controllato aperto 36 pazienti, che erano stati sottoposti per almeno 2 anni a trattamento con ERT, sono stati randomizzati in 3 gruppi di trattamento: un gruppo avrebbe continuato ad assumere Cerezyme, un altro avrebbe assunto Cerezyme in combinazione con Zavesca e l'ultimo sarebbe passato a Zavesca. Questo studio è proseguito per un periodo di 6 mesi. Nei pazienti che erano passati a Zavesca sono state riscontrate lievi riduzioni del volume del fegato e della milza. Tuttavia, in alcuni pazienti si sono presentate riduzioni della conta piastrinica e incrementi dell'attività della chitotriosidasi, che indicano che la monoterapia a base di Zavesca potrebbe non essere sufficiente per mantenere lo stesso controllo dell'attività della malattia in tutti i pazienti.

Nei 2 studi summenzionati è stata somministrata una dose giornaliera complessiva di Zavesca pari a 300 mg, suddivisa in 3 diverse somministrazioni. Su 18 pazienti è stato condotto un ulteriore studio di monoterapia, in cui è stata somministrata una dose giornaliera complessiva di 150 mg. Dai risultati ottenuti è emersa una minore efficacia rispetto ad una dose giornaliera complessiva di 300 mg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici del miglustat furono esaminati su un esiguo campione di pazienti affetti dalla malattia di Gaucher di tipo 1.

La cinetica del miglustat appare lineare rispetto alla dose e non dipendente dal tempo.

Il miglustat viene assorbito velocemente. Le concentrazioni massime nel plasma si raggiungono dopo circa 2 ore dalla somministrazione. Non è stata determinata la biodisponibilità assoluta. La somministrazione concomitante di cibo riduce il tasso di assorbimento (riduzione di C_{max} del 36% e ritardo di t_{max} di 2 ore), ma non presenta alcun effetto statisticamente significativo sul grado di assorbimento del miglustat (riduzione dell'AUC del 14%).

Il volume apparente di distribuzione è di 83 l. Il miglustat non si lega alle proteine del plasma. Da uno studio condotto con un profarmaco del miglustat è emerso che la principale via di escrezione è quella renale. La clearance orale apparente (CL/F) è di 230 ± 39 ml/min., mentre l'emivita media è di 6-7 ore.

Le scarse informazioni disponibili sui pazienti affetti dalla malattia di Fabry e con funzione renale compromessa hanno evidenziato che la CL/F diminuisce al diminuire della funzionalità renale. Sebbene il numero di soggetti con livelli di compromissione renale lievi e moderati sia stato esiguo, i dati indicano una diminuzione

approssimativa nella CL/F del 40% e del 60%, rispettivamente in soggetti con compromissione renale lieve e moderata (vedere paragrafo 4.2). I dati relativi ad una compromissione renale grave sono limitati a 2 pazienti con clearance della creatinina compresa tra 18-29 ml/min e non possono essere estrapolati al di sotto di questo range. Questi dati indicano una diminuzione nella CL/F di almeno il 70% nei pazienti affetti da grave compromissione renale.

Nell'intera gamma di dati disponibili, non sono state riscontrate relazioni o tendenze significative tra i parametri farmacocinetici del miglustat e le variabili anagrafiche (età, indice di massa corporea, sesso o razza).

Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi a pazienti con compromissione epatica, bambini o adolescenti (<18 anni) o anziani (>70 anni).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I principali effetti riscontrati in tutte le specie sono stati perdita ponderale e diarrea e, a dosaggi più elevati, danni alla mucosa gastrointestinale (erosioni e ulcerazione). Inoltre, negli animali, a dosaggi che comportano livelli di esposizione lievemente superiori al livello di esposizione clinica sono stati riscontrati i seguenti effetti: cambiamenti a livello degli organi linfoidi in tutte le specie testate, variazioni delle transaminasi, vacuolizzazione della tiroide e del pancreas, cataratte, nefropatia e alterazioni miocardiche nei ratti. Questi risultati sono stati ritenuti conseguenti alla debilitazione.

Studi di tossicità ripetuta sui ratti hanno messo in evidenza effetti sull'epitelio seminifero dei testicoli. Altri studi hanno rilevato alterazioni dei parametri spermatici (motilità e morfologia) coerenti con una confermata riduzione della fertilità. Questi effetti si sono verificati a livelli di esposizione analoghi a quelli dei pazienti, ma sono risultati reversibili. Nei ratti e nei conigli il miglustat ha compromesso la sopravvivenza embrio-fetale, vi sono stati casi di distocia, sono aumentate le perdite post-inoculazione e nei conigli si è riscontrata una maggiore incidenza delle anomalie vascolari. Questi effetti possono essere in parte correlati a tossicità materna.

Nel corso di uno studio di un anno, nei ratti di sesso femminile sono state osservate alterazioni della lattazione. Il meccanismo che predispone a tale effetto è sconosciuto.

Il miglustat non ha mostrato di dare luogo ad effetti mutagenici o clastogenici nell'ambito della serie standard di test sulla genotossicità. Non sono stati condotti studi a lungo termine sul potenziale cancerogeno del farmaco.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Una capsula contiene: sodio amido glicolato, povidone (K30), stearato di magnesio. Rivestimento esterno della capsula: gelatina, acqua, biossido di titanio (E171). Inchiostro di stampa: contenente ossido di ferro nero (E172), gomma lacca, lecitina di soia e antischiuma.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30° C o.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister a strisce ACLAR/ALU confezionati in una scatola da 4 blister a strisce, ciascuno contenente 21 capsule per un totale di 84 capsule.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/238/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO